

氏 名（本籍）	いろ かわ とし や 色 川 俊 也
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 第 3 1 6 8 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 11 年 9 月 8 日
学 位 授 与 の 条 件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
最 終 学 歴	平 成 3 年 3 月 15 日 産 業 医 科 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業
学 位 論 文 題 目	HMT 拮 抗 薬 SKF91488, 及 び マ ク ロ ラ イ ド 剤 の 気 道 分 泌 に 及 ぼ す 影 響

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教 授 白 土 邦 男 教 授 丸 山 芳 夫

教 授 佐 々 木 英 忠

論文内容要旨

研究目的

これまでの報告により主に気道粘膜下腺を主体とした気道分泌の基礎的メカニズムについてはその概要が明らかにされている。しかし、様々な呼吸器疾患の病態や治療と関連したメカニズムに関しては未だ検討すべき課題が多く残されていると考えられる。そこで今回、ヒトおよびネコの気管支腺で、 ^3H でラベルしたグルコサミンの測定による粘液糖蛋白（ムチン）の測定と、パッチクランプ法による電解質輸送の測定という二つの手法を用いて、

1. 気管支喘息の重要な病因となるヒスタミンと気道分泌に関連した考察として、ヒスタミン分解酵素であるヒスタミンNメチルトランスフェラーゼ（HMT）の気道粘膜下腺ムチン分泌への関与について、ヒト気道組織片の分泌と単離粘膜下腺細胞の分泌とに対するHMT拮抗薬SKF91488の効果の比較で検討した。
2. 慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎など、慢性炎症性肺疾患と気道過分泌に関連した考察として、治療の主体となっているマクロライド系抗生物質について、エリスロマイシン（EM）の気道分泌に対する直接の阻害作用の機序と可能性について検討した。

研究方法

体重2-5kgのネコ、及び死後4時間以内のヒト剖検肺の気管及び手術肺の気管支を用い、これらの気管及び気管支より、実体顕微鏡下に Krebs-Ringer-bicarbonate 溶液中で単離した、約 3×3 mmの上皮を有する組織片や単離粘膜下腺、及び更に酵素処理した粘膜下腺腺房細胞を用いて実験を行った。粘液分泌の実験では、 $[^3\text{H}]$ でラベルしたグルコサミンを用いて、SKF91488の気道ムチン分泌に及ぼす効果を、また、電解質分泌の実験では、標準的なパッチクランプ法（ホールセル法、及びアウトサイドアウト法）を用いてマクロライド剤の気道電解質分泌に及ぼす効果をそれぞれ検討した。

研究結果

1. ヒスタミンは、組織片と単離粘膜下腺の両方で有意な粘液糖蛋白分泌をもたらした。SKF91488で前処置すると、組織片ではヒスタミン刺激による分泌が有意に抑制されたが、単離粘膜下腺では有意な減少が認められなかった。組織片ではSKF91488による抑制効果が、 H_1 ブロッカー投与によって消失した。また、 H_2 ブロッカー投与により組織片、単離粘膜下腺共に、ヒスタミン刺激による粘液糖蛋白分泌が有意に抑制された。組織片におけるSKF91488の抑制効

果は、インドメサシンによって阻害され、プロスタノイドEP₄レセプター阻害剤 (AH23848B) によって有意に減少した。

2. 治療濃度のエリスロマイシン (EM) やクラリスロマイシン (CAM) は、アセチルコリン (ACh) により惹起された電流を競合的に減弱した。EM ではCl⁻電流、K⁺電流はそれぞれコントロールに比べ54%、55%に減弱した。CAMでは、同じくそれぞれ83%、84%に減弱した。しかし、フェニレフリン、ノルエピネフリン、カフェイン、イオノマイシンなど他のアゴニストによって誘発されたカルシウム依存性電流に関しては、EM、CAM、EM523 (EM誘導体) のいずれによっても影響されなかった。アウトサイドアウト法によりK⁺チャンネルに対するマクロライド剤の効果を検討したが、チャンネルの活性に直接影響を及ぼさなかった。治療濃度でのマクロライド剤は定常状態での電流に変化を及ぼさなかったが、高濃度のマクロライド剤はACh様の電流変化を惹起した。しかも、この電流変化は、アトロピンによって完全に阻害された。

結 論

1. HMTはPGE₂の放出をも含めた気道上皮細胞の介在を通じてヒト気道粘膜下腺の粘液糖蛋白分泌に関与していることが示唆された。

2. マクロライド剤はコリン受容体の部分的作動薬として作用しており、その結果治療域濃度ではCl⁻分泌を減少させ、病的気道の過形成された粘膜下腺や、コリン刺激に過敏状態となった粘膜下腺には特に効果がある可能性が示唆された。

審査結果の要旨

気道分泌は、本来、正常気道では、外界からの異物や、細菌、刺激に対する防御機構として機能しているものであるが、病的気道では、過剰な分泌物が喀痰として喀出される他に、粘液線毛輸送能の低下を招き、気道内に貯留し、気道閉塞や、易感染性の重大な要因となり、その疾病の予後を左右する重要な意味を持って来る。本研究では、ヒトおよびヒトと類似して気管支腺の発達したネコの気管支腺を用いて、気道の生体防御機構並びに慢性炎症性気道疾患の臨床に重要な意味を持つ気道粘膜下腺からの分泌について、粘液および水分（電解質）分泌の両面から検討している。

まず、粘液分泌では、気道上皮と粘膜下腺を同時に含む気道組織片と、単離した粘膜下腺のみの分泌をヒスタミン刺激により比較した。単離腺ではヒスタミンにより粘液分泌が亢進するのに対し、気道上皮を含む組織片では逆に分泌抑制が起こり、上皮細胞と粘膜下腺細胞との間で密接なコミュニケーションが存在する事を示している。このことは、同一刺激による分泌反応が、実験系によって相反する結果をもたらすことを示した点で大きな意味があり、生体内の複雑な制御機構の存在を明らかにしたものであるといえる。

次に、水分（電解質）分泌に関する実験では、呼吸器臨床の場で、その本来の抗菌作用とは別に気道過分泌抑制作用を期待して使われるようになって久しいマクロライド系抗生物質について、パッチクランプ法を用いた電解質分泌の研究で、高濃度のマクロライドにコリン性の作用があること、低濃度（臨床用量）では抗コリン作用があることを示した。すなわち、マクロライド剤にはムスカリン受容体に対する、一定の閾値を持つ部分アゴニストとしての作用があることをはじめて示した。これは、その分泌抑制の細胞機構については不明な部分の多かった臨床上のマクロライド剤の作用をよく説明するものであり、今後の治療薬の開発にとっても意味を持つものと考えられる。

本研究は、呼吸器疾患の病態や治療と関連した二種類の薬剤の影響を中心に気道分泌機構の機序を解明したのみならず、今後の新たな治療薬開発の可能性を示唆している。よって、本論文は、学位に値するものと考えられる。